

Aus dem II. Anatomischen Institut der
Freien Universität Berlin
(Leiter: Professor Dr. med. Willy Schwarz)

Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Reifungsvorgänge an der Mundschleimhaut bei Rattenembryonen

Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Zahnarzt Janssen, Klaus-Dieter

aus Bestensee, Kreis Teltow

1972

Aus dem II. Anatomischen Institut der
Freien Universität Berlin
(Leiter: Professor Dr. med. Willy Schwarz)

Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Reifungsvorgänge an der Mundschleimhaut bei Rattenembryonen

Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Zahnarzt Janssen, Klaus-Dieter

aus Bestensee, Kreis Teltow

Referent: Professor Dr. med. Hans-Joachim Merker

Korreferent: Professor Dr. med. dent. Hans Lenz

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Zahn-,
Mund- und Kieferheilkunde der Freien Universität
Berlin

Promoviert am: 15. Dezember 1972

Meinen Eltern



Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	5
3. Lichtmikroskopische Befunde	6
4. Elektronenmikroskopische Befunde	7
5. Diskussion	17
6. Zusammenfassung	23
7. Literaturverzeichnis	I-V
8. Bildmaterial	
9. Lebenslauf	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung

Die Schleimhaut der primären Mundhöhle besitzt in den frühen Stadien der Entwicklung eine große prospektive Potenz. Aus ihr entwickeln sich nicht nur die verschiedensten Epithelformationen (geringschichtig unverhornt, vielschichtig unverhornt und vielschichtig verhornt), sondern auch die Zahnleiste mit ihren Abkömmlingen und die verschiedenen Formen der Speicheldrüsen. Am Anfang entspricht das morphologische Bild des Epithelverbandes, der die primäre Mundhöhle auskleidet, dem Epithelgewebe, von dem es abstammt: dem Ektoderm (LANGMAN, 1970; MERKER und NOVAK, 1970; STARCK, 1965). Nach bisher vorliegenden Untersuchungen dieses Ektoderms und noch nicht veröffentlichten Befunden muß davon ausgegangen werden, daß es sich hierbei um ein- später dann zweischichtiges Epithel handelt (STEIN, 1970). Die über der kubischen Basalzellschicht flach ausgebreitete zweite Schicht wird auch als Periderm bezeichnet und bleibt als typische embryonale Oberflächenschicht bis zum Einsetzen der Verhornung erhalten. Von dieser Struktur ausgehend erfolgt jetzt die Differenzierung zu den verschiedenen Epithelverbänden mit ihren histologischen und zytologischen Eigenarten. Der Endzustand ist, beim Menschen zumindest, elektronenmikroskopisch gut untersucht und in vielen Einzelheiten bereits bekannt (SOGNNAES und ALBRIGHT, 1958; FASSKE und THEMANN, 1959; HAIM, 1964; LISTGARTEN, 1964; SILVERMAN, 1967; LUZARDO und CASTEJON, 1969). Bei genauer Durchsicht der Literatur fällt dabei auf, daß über den morphologischen Aufbau der Mundschleimhaut bei den üblichen Laboratoriumstieren nur wenig bekannt ist. Das für den Embryologen und zur Beurteilung von Entwicklungsstörungen außerordentlich wich-

tige Stadium zwischen erster Anlage und fertigem Zustand ist bisher morphologisch nur selten - wie z.B. im Bereich der Gaumenfalte (NEUNER, 1969; BLUNK, 1970; LEIMEISTER, 1970; BRECHLER, 1972) - berücksichtigt und mit modernen morphologischen Methoden nur wenig untersucht. Die Kenntnis dieser Vorgänge ist aber zweifellos Voraussetzung zum Verständnis der weiteren Entwicklung der vom Mundhöhlenepithel abstammenden Gebilde (Zähne, Speicheldrüsen und Zungenpapillen) und für die Beurteilung der hier angreifenden teratogenen Schäden.

Auch für eine funktionelle Embryologie ist die Kenntnis des morphologischen Epithelverhaltens in der Mundhöhle von Bedeutung. Aus der Zahl der Schichten, der Höhe der zytoplasmatischen Differenzierung und sonstiger morphologischer Kennzeichen kann geschlossen werden, ob bereits eine funktionelle Beanspruchung, bei der es sich meist um eine mechanische Belastung handeln wird, vorhanden ist. Auf der Grundlage dieser Kenntnisse könnte dann zu dem Problem der embryonalen Kau- und Schluckbewegungen Stellung genommen werden. Solche Vorgänge werden von denjenigen Autoren unterstellt, die eine Aktivierung und Übung des motorischen Apparates im Kopfgebiet und das frühe Funktionieren der Passage durch den Magen- Darm-Kanal für die normale Entwicklung und Reifung und sogar für die Ernährung des Embryos für erforderlich halten (TRASLER und FRASER, 1963; WALKER, 1968, 1969). Ein schnelles Erreichen des endgültigen Differenzierungszustandes würde eine funktionelle Beanspruchung des Mundhöhlenepithels vermuten lassen. Tritt dagegen ein deutlicher Differenzierungssprung erst nach der Geburt ein, ist diese Vorstellung wenig wahrscheinlich.

Bei der elektronenmikroskopischen Beurteilung der Reifung des Mundhöhlenepithels können verschiedene Parameter benutzt werden, die durch Untersuchungen an Epithelformationen anderer Lokalisation gut bekannt sind. Hier ist zunächst einmal die Haftung des Epithels am darunterliegenden Bindegewebe zu nennen. Für ein normales Funktionieren dieser Adhäsion sind nach den Untersuchungen am ausgereiften Epithel verschiedene Strukturen verantwortlich (HORSTMANN, 1957):

1. zapfenförmige Fortsätze in das Epithel hinein,
2. umschriebene Haftpunkte zwischen basaler Zellmembran und Basalmembran,
3. Verankerung der Basalmembran durch einstrahlende Filamente mit Kollagen- und Glykosaminoglykancharakter an der Faserstruktur des unterliegenden Mesenchyms (GRAY et al., 1952; HORSTMANN und KNOOP, 1958; KELLY, 1966; KLIGMAN, 1964; LADEN et al., 1953; weitere Lit. siehe HORSTMANN, 1957 und MERKER, 1964).

Neben der Ausprägung der Mehrschichtigkeit ist für die Belastbarkeit eines Epithelverbandes die Zelladhäsion, der Tonofibrillenapparat und eine eventuelle Verhornung notwendig. Auch diese Merkmale von Epithelverbänden sind elektronenmikroskopisch gut zu erfassen und zu beurteilen. Bei der Zelladhäsion spielen neben Verzahnungen die Desmosomen eine ausschlaggebende Rolle. Erwähnt werden sollen in diesem Zusammenhang noch die zonulae occludentes (tight junctions), die zur Abdichtung und zum Austausch kleiner Moleküle zwischen den Zellen konstruiert sind (MERKER, 1964; ZELICKSON, 1967; FARQUHAR and PALADE, 1965). Die Tonofibrillen stellen sich als Bündel feiner Filamente von

40 bis 80 μ Durchmesser dar, die entsprechend den Kraftlinien als trajektoriell System das Zytoplasma durchziehen. Die Verhornung drückt sich dann in einer Auflösung der Zellorganellen, einschließlich des Kernes, bei gleichzeitiger Vermehrung von Filamenten und einer Matrix sowie Veränderungen der Zellmembran aus. (BIRBECK and MERCER, 1957; MERCER, 1961; BRODY, 1959, 1960; CHARLES and SMIDDY, 1957; ZELICKSON, 1967).

Da trotz genauen Suchens in der Literatur entsprechende Befunde nicht publiziert sind, untersuchten wir das morphologische Verhalten des Mundhöhlenepithels von Ratten bis zur Geburt unter dem Elektronenmikroskop, um zu folgenden Fragen Stellung nehmen zu können:

1. Reifung der Epithel-Bindegewebsgrenze,
2. Entwicklung der Mehrschichtigkeit des Epithels,
3. Adhäsionsverhalten der Epithelzellen während der intrauterinen Entwicklung,
4. Entwicklung und Verhalten des Tonofilament-systems,
5. Verhornungsvorgänge im Bereich der Mundhöhle vor der Geburt.

Auf der Grundlage dieser Befunde und Vorstellungen sollen dann verschiedene funktionelle Probleme, die die embryonale Mundhöhle in utero betreffen, diskutiert werden.

Material und Methoden

Für die hier vorliegenden Untersuchungen wurden Wistar-Ratten (Stamm FW 68) verwendet. Die Tiere befanden sich in temperatur- und feuchtigkeitsgeregelten Räumen und waren einem umgekehrten Tag-Nacht-Rhythmus ausgesetzt. Die Begattung fand in der Zeit zwischen 7.30 und 9.30 Uhr statt. Der Tag, an dem Spermien im Vaginalabstrich festgestellt wurden, wurde als Tag 0 betrachtet. Für unsere Untersuchungen wurden Foeten an folgenden Tagen entnommen: 14, 15, 16, 17, 18 und 20.

Die Embryonen wurden sofort nach der Entnahme in einer 3%igen mit 0,1 molaren Phosphatpuffer eingestellten (pH 7,4) Glutaraldehydlösung für mehrere Stunden fixiert. Nach dem Waschen in Pufferlösung erfolgte eine Nachfixation in gepufferter 1%iger OsO_4 -Lösung (pH 7,4). Zur Einbettung des Materials, nach Entwässerung in der Acetonreihe, verwendeten wir Mikropal der Firma Ferak, Berlin. Die Dünnschnitte wurden an einem elektronisch gesteuerten LKB-Mikrotom hergestellt und mit Uranylacetat und Bleicitrat nachkontrastiert. Fotografiert wurden die Schnitte in Siemens-Elektronenmikroskopen (Elmiskop 1 und 1a) bei einer Primärvergrößerung von 1500 bis 30000.

Zur besseren Orientierung dienten vor Anfertigung der Dünnschnitte sogenannte Semi-Dickschnitte ($1/2$ bis $1\ \mu$), die nach Anfärbung mit einer 1%igen wässrigen Giemsa-Lösung mit Boraxzusatz im Lichtmikroskop untersucht wurden.

Lichtmikroskopische Befunde

Lichtmikroskopisch ist feststellbar, daß am Tag 14 das Epithel der Mundhöhle stellenweise noch aus einem einschichtigen, vorwiegend aber aus einem zweischichtigen Zellverband besteht. Die oberflächliche Epithellage, die auch als Periderm bezeichnet wird, ist abgeplattet und die Zellkerne liegen parallel zur Oberfläche. Basal liegt eine kubisch bis angedeutet zylindrische Zellschicht. Das Bild entspricht damit den Verhältnissen an der Epidermis (STEIN, 1970). Ab Tag 16 zeigt die Epitheldicke abhängig von der Lokalisation deutliche Schwankungen. An einzelnen Stellen ist noch ein zweischichtiges Ektoderm vorhanden, aber man kann schon einen deutlichen Trend zur Vielschichtigkeit hin erkennen (bis zu 7 Schichten). An den Tagen 18 und 19 findet man bereits an vielen Stellen Anzeichen einer beginnenden Auflösung des Periderms. Das mehrschichtige Plattenepithel (4-7 Schichten) der Mundhöhle zeigt am Tag 20 an bestimmten Stellen, z.B. Zunge, harter Gaumen, die Tendenz zu einer echten Verhornung. Das lichtmikroskopische Charakteristikum dieser keratinisierten Oberfläche ist das Fehlen der Zellkerne in der Keratinschicht, ihre eosinophile Anfärbung und die starke Lichtbrechung.

Elektronenmikroskopische Befunde

Tag 14:

Epithel-Bindegewebsgrenze:

Bereits zu diesem frühen Zeitpunkt, an dem eine noch ungegliederte primitive oder primäre Mundhöhle vorhanden ist, zeigt sich die Epithel-Bindegewebsgrenze klar gegliedert und vom darunterliegenden Mesenchym abgesetzt. Diese Grenze wird noch deutlicher durch die Basalmembran, die schon jetzt fertig konstruiert ist. Sie besteht aus einer etwa 200-250 Å breiten Verdichtungszone in einem Abstand von etwa 200-300 Å und verläuft annähernd parallel zur basalen Zellmembran der basalen Zellschicht. Bei höherer Vergrößerung läßt sich die Basalmembran in ein unscharf begrenztes, feinfilamentäres Netzwerk auflösen, das in eine etwas dichtere Matrix eingebettet ist. An die Basalmembran heran, doch nicht in sie hinein, strahlen feine kollagene Filamente, die noch keine oder gerade andeutungsweise eine periodische Querstreifung haben. Sie liegen vorwiegend einzeln und verlaufen regellos. Auffällig in diesem subepithelialen Raum sind zahlreiche lange und dünne fingerförmige Fortsätze der Mesenchymzellen. Sie bilden stellenweise ein relativ dichtes Netzwerk. Auf einer Fläche von $7 \times 7 \mu$ können bis zu 100 Anschnitte zu finden sein. Im Querschnitt beträgt der Durchmesser dieser Fortsätze 400-1000 Å.

Die zur Basalmembran hinliegende unterste Zellschicht des Epithels zeigt bereits zu diesem frühen Zeitpunkt eine Oberflächendifferenzierung im Sinne einer Ausbildung von sogenannten Hemidesmosomen. Es handelt sich um runde bis ovale Verdichtungen des unter der Membran liegenden Zytoplasmas mit einem Durchmesser

von 0,5-1 μ . Gleichzeitig verdichtet sich auch der sonst optisch leere Spalt zwischen äußerer Lamelle der Zellmembran und der Basalmembran. Einstrahlende Tonofilamente vom Zytoplasma her in diese Bereiche sind jedoch noch nicht darzustellen. Diese Haftstellen müssen deshalb besser als unreife Hemidesmosomen bezeichnet werden.

Unterhalb der Basalmembran und der hier lokalisierten kollagenen Strukturen beginnt der zu diesem Zeitpunkt optisch noch weitgehend leere Interzellularraum des Mesenchyms. Hier finden sich nur einige Makromoleküle der Proteoglykane und die ersten zarten Kollagenfilamente. Eine Ansammlung von Fortsätzen wie sie direkt unter der Basalmembran zu finden ist, kann in den tiefer liegenden Bereichen nicht nachgewiesen werden. Die Mesenchymzellen selbst stellen plumpe Zellen dar mit sehr variablen Ausläufern. Sie enthalten einen großen aufgelockerten, vorwiegend runden Kern, der einen großen Nukleolus enthält. Im Zytoplasma überwiegen die sogenannten freien Polysomen, es kommen aber auch bereits Hohlräume des rauen endoplasmatischen Retikulums in wechselnder Zahl vor. Die anderen Zellorganellen zeigen keine Besonderheiten.

Epithel:

Das Epithel besteht, wie bereits die lichtmikroskopischen Befunde gezeigt haben, am Tage 14 vorwiegend aus einem zweischichtigen Zellverband. Basal liegt eine kubische bis angedeutet zylindrische Zellschicht. Darüber ist flach über eine größere Zahl von Basalzellen ausgebreitet eine fast endothelähnliche Schicht: das Periderm. Zwischen den Basalzellen, bzw. zwischen Basalzellen und dem Periderm, liegen weite Interzellularräume. Sie werden überbrückt durch unterschiedlich lange und dicke Zellfortsätze, die sich

punktförmig oder mehr breitflächig berühren. Zur Basalmembran hin sind diese Interzellularräume meistens geschlossen; hier berühren sich plumpe Fortsätze der Basalzellen und bilden so eine relativ glatte Grenze zur Basalmembran hin. An den verschiedenen Berührungspunkten der Fortsätze lassen sich verschiedene Arten von Kontaktpunkten darstellen. Einmal kommen Bereiche vor, wo die Membranen benachbarter Zellen in einem Abstand von 200 Å parallel nebeneinander verlaufen, die sogenannten zonulae adhaerentes. An anderen Stellen, besonders an den punktförmigen Kontakten, nähern sich die äußeren Lamellen der Zellmembran auf weniger als 100 Å, die sogenannten "close contacts". An den Berührungsstellen der Peridermzellen treten neben diesen "close contacts" jetzt bereits zonulae occludentes auf. An diesen Stellen fließen die äußeren Lamellen der Zellmembran unter Verlust des Interzellularraumes zusammen. Gleichzeitig kann sich hier das angrenzende Zytoplasma etwas verdichten. Bei niedriger Vergrößerung sind diese Verdichtungszone leicht zu erkennen und als Zeichen für das Vorhandensein von zonulae occludentes zu verwerten. Darüberhinaus finden sich an den Berührungsstellen zwischen den Basalzellen, bzw. zwischen Basalzellen und Periderm, die ersten desmosomähnlichen Kontakte. Hier verdichtet sich die innere Lamelle der Zellmembran und des angrenzenden Zytoplasmas. Erste einstrahlende Filamente von 40-60 Å Dicke werden sichtbar. Der Interzellularraum bleibt mindestens 200 Å weit und zeigt ebenfalls die Tendenz zur Verdichtung. In Serienschnitten und in Schnitten in verschiedenen Ebenen stellt sich heraus, daß diese Kontaktpunkte, die sogenannten Desmosomen, runde bis ovale Haftscheiben sind, deren Durchmesser etwa 0,5 µ beträgt.

Im Zytoplasma der basalen Zellen überwiegen freie Ribosomen. Diese etwa 150 Å großen Granula liegen zu einem überwiegenden Teil gruppiert als Polysomen vor. Eine besondere Anhäufung oder Lokalisation läßt sich nicht feststellen. Zwischen den Polysomen kommen in jeder Zelle noch Mitochondrien und Hohlräume des rauen endoplasmatischen Retikulums (mit Ribosomenbesatz) vor. Die Mitochondrien sind vorwiegend oval und enthalten nur schlecht geordnete vorwiegend querverlaufende Cristae mit wenig Matrix.

In idealen Längsschnitten können die Mitochondrien eine Länge von 2 µ erreichen und Verzweigungen sowie Sprossungen aufweisen. In manchen Zellen kommen diese Partikel gehäuft in einem umschriebenen Areal vor; die Länge der endoplasmatischen Hohlräume erreicht ähnliche Größenordnungen, liegt aber im Durchschnitt darunter. Verzweigungen und Erweiterungen kommen nur selten vor. Bei günstiger Schnittrichtung läßt sich supranukleär ein kleiner Golgiapparat darstellen, der aus 4-6 parallel gelagerten flachen Säcken besteht und einen Kranz von kleinen Vesikeln besitzt. Die Ausdehnung dieses Komplexes kann etwa mit 1-2 µ angesetzt werden. In diesem Bereich läßt sich vereinzelt auch ein Zentriol nachweisen, das gewöhnlich zwischen Golgiapparat und apikaler Zellmembran liegt. Ist die Position des Zentriols sehr membran nahe, entwickelt sich eine einzelne Cilie, in die teilweise auch Mikrotubuli einwachsen. In manchen Zellen/sind noch einzelne bis zu 0,15 µ große Granula zu finden, die vorwiegend basal in der Nähe der Basalmembran lokalisiert sind.

Tag 15:

Epithel-Bindegewebsgrenze:

24 Stunden später hat sich an der Epithel-Bindegewebsgrenze nichts wesentliches geändert. Sie stellt sich

bei niedrigen Vergrößerungen als homogen dichtes Band von etwa 300 Å Breite dar, das weitgehend parallel der basalen Zellmembran verläuft und bei höherer Vergrößerung feinfilamentär aufgebaut ist. Die Zahl und Ausprägung der Hemidesmosome zeigt keine Abweichungen gegenüber dem Tag 14. Zum Mesenchym hin treten aber jetzt an einzelnen Stellen vermehrt etwa 150 Å dicke Filamente auf, die regellos verlaufen und in Analogie zu ähnlichen Strukturen als kollagene Filamente bezeichnet werden können.

Epithel:

Der größte Teil der morphologisch faßbaren Parameter im ektodermalen Epithel hat sich gegenüber den beschriebenen Befunden des Tages 14 nicht geändert. Ein wesentlicher Unterschied betrifft aber das Glykogen. Jetzt, am Tag 15, finden sich bereits einzelne Zellen, die elektronenmikroskopisch sichtbares Glykogen eingelagert haben. Das Glykogen stellt sich dar in der γ -Form, d.h. es handelt sich um isolierte etwa 350-450 Å große Granula, die nach Bleieinfärbung besonders elektronendicht sind. Eine Abgrenzung dieser Areale gegenüber dem übrigen Zytoplasma besteht nicht. In den Zellen mit Glykogengranula sind diese Bereiche vorwiegend in der Nähe des Kerns, also im Zentrum der Zellen lokalisiert. Die Feinstruktur, Menge und Größe der übrigen Zytoplasma- und Kernbestandteile haben sich nicht wesentlich verändert. An einzelnen Stellen ist aber die Zahl der Desmosomen oder der entstehenden Desmosomen etwas vermehrt. Häufig sind an diesen Stellen auch bereits 3-4 Zellschichten nachzuweisen.

Tag 16:

Epithel-Bindegewebsgrenze:

Die Morphologie der Basalmembran hat sich nicht wesentlich geändert, ebenso Zahl, Häufigkeit und Größe

der Hemidesmosomen. Der Trend einer Zunahme kollagener Strukturen unterhalb der Basalmembran hat weiter angehalten. Wir finden jetzt in längeren Bereichen in einer Breite von etwa 1 μ eine größere Zahl isoliert und regellos verlaufender Filamente. Diese Zone ist auch bereits lichtmikroskopisch zu erfassen und stellt sich PAS-positiv dar. Im basalen Bereich der Epithelzellen treten bereits jetzt in manchen Zellen feine Filamente mit einem Durchmesser von 30-60 $\text{\AA}$ auf, die in Verdichtungen der basalen Zellmembran - die Hemidesmosomen - einstrahlen.

Epithel:

Die Dicke des Epithels zeigt zu diesem Zeitpunkt bereits in Abhängigkeit von der Lokalisation deutliche Schwankungen. Während an einzelnen Stellen, z.B. an der lateralen Wand der Mundhöhle und in den seitlichen Bereichen der Gaumenfalten, noch ein typisch zweischichtiges Ektoderm vorhanden ist, finden wir in der Basis und an der Spitze der Gaumenfalten, im Zungenbereich und in der Umgebung der Zahnleisten ein bis zu 7-schichtiges Epithel. In den vielschichtigen Epithelbereichen hat die Weite der Interzellularräume verglichen mit den zweischichtigen Abschnitten deutlich abgenommen. Auf langen Strecken verlaufen die Membranen benachbarter Zellen in einem Abstand von 200 $\text{\AA}$ parallel nebeneinander und verzahnen sich sogar. An einzelnen Stellen der basaleren Zellschichten und an den meisten Kontaktstellen zwischen den Zellen der oberflächlichen Peridermschicht finden sich "tight junctions" und "close contacts". Verstreut über den gesamten Epithelbereich kommen Desmosomen vor, die durch eine Verdichtung des Interzellularspaltes und des anliegenden Zytoplasmas, sowie durch zarte einstrahlende Filamente, charakterisiert sind. Der Kern ist immer noch relativ groß und aufgelockert, ebenso wie die

Nukleoli. Seine Form hat sich jedoch teilweise verändert: in den basalen Zellen der mehrschichtigen Epithelverbände sind die Kerne häufig länglich oval und stehen senkrecht zur Oberfläche, in den übrigen Bezirken kommen gehäuft Kerne mit tiefen Einbuchtungen vor. Im Zytoplasma überwiegen noch immer die Polysomen, die Glykogenbeladung hat jedoch weiter zugenommen und in vielen Fällen finden sich jetzt mindestens kleine Glykogendepots. In den basalen Zellen der vielschichtigen Bezirke fehlen sie jedoch.

Tag 17:

Epithel-Bindegewebsgrenze:

Die Befunde von diesem Tage zeigen, daß der bereits beschriebene Trend einer Vermehrung der kollagenen Strukturen unterhalb der Basalmembran weiter erhalten hat. Wir finden jetzt neben einer größeren Zahl von einzelnen unregelmäßig verlaufenden Filamenten und Fibrillen in diesem Bereich bereits das erste Zeichen einer Bündelung. 3-10 kollagene Fibrillen lagern sich annähernd parallel zusammen. Sie sind etwas dicker als die bereits beschriebenen Filamente und zeigen schon eine angedeutete Querstreifung. Sie sind deshalb bereits als kollagene Fibrillen zu bezeichnen. Die Morphologie der Basalmembran hat sich nicht signifikant geändert. Die Zahl der Hemidesmosomen, also der Kontaktstellen zwischen Zellmembran und Basalmembran hat eher zugenommen. An bestimmten Stellen läßt sich aber an diesem Tag eine deutliche Veränderung gegenüber dem bisherigen Bild der Epithel-Bindegewebsgrenze sehen.

Während bisher diese Grenze relativ glatt war, beginnt jetzt ihr Verlauf unregelmäßiger zu werden. Einzelne Zellen oder deren Fortsätze wölben sich in das darunterliegende Bindegewebe hinein vor und ergeben so eine

gezackte oder gewellte Linie. Daneben finden sich bei etwas höherer Vergrößerung kleine stummelförmige Fortsätze mit einer Länge von höchstens $0,5 \mu$. Sie können die Basalmembran etwas wegdrücken, oder aber sie durchstoßen in selteneren Fällen die Basalmembran und ragen nackt in den mesenchymalen Interzellularraum.

Epithel:

Auch im Bereich des Epithels setzt sich der Trend zur Vielschichtigkeit fort. Nur in den seltensten Fällen findet man noch das typisch zweischichtige Epithel mit einer basalen und einer peridermen Schicht. In den vielschichtigen Bereichen ist aber an der Oberfläche immer noch eine flach ausgebreitete Peridermschicht nachzuweisen. Die Ausdehnung der Interzellularräume zwischen den Epithelzellen hat besonders in den basalen Bereichen abgenommen. Man findet jetzt mehrere Mikron lange Bereiche, in denen die Membranen benachbarter Zellen in einem Abstand von etwa $200 \text{ \AA}$ parallel nebeneinander herlaufen. Vereinzelt kommen Desmosomen, "close contacts" und auch "tight junctions" vor. Die Feinstruktur der Zellen hat sich nicht wesentlich geändert. Unterschiedlich große Glykogendepots sind in den meisten Zellen nachzuweisen. Die Zahl der freien Ribosomen überwiegt noch immer.

Tag 18:

Epithel-Bindegewebsgrenze:

Gegenüber den Verhältnissen vom 17. Tag hat sich die Epithel-Bindegewebsgrenze nicht wesentlich geändert. Auffällig jedoch ist die wechselnde Menge an Kollagen in den verschiedenen subepithelialen Arealen. Während in einzelnen Bereichen nur zarte, etwa $50 \text{ \AA}$ dicke Filamente, in die Basalmembran einstrahlen, finden sich in anderen Bezirken zahlreiche, teilweise dichtgepackte, kollagene Fibrillen mit einem Durchmesser von etwa $300-350 \text{ \AA}$. Auch die tieferen mesenchymalen Gebiete unterscheiden sich in diesen beiden unter-

schiedlichen Abschnitten. Ist unterhalb der Basalmembran reichlich Kollagen vorhanden, finden sich auch in einiger Entfernung eine größere Anzahl von Fibrillen. In der Tiefe der kollagenarmen Bezirke kommen nur Filamente und wenige Einzelfibrillen vor. Auffällig ist die große Zahl von Hemidesmosomen in den kollagenreichen Gebieten.

Epithel:

Die Schichtdickenverhältnisse haben sich nicht wesentlich verändert. Es gibt also noch wenige Bereiche mit typisch embryonalem zweischichtigen Epithel (Periderm), die meisten anderen dagegen weisen ein mehrschichtiges Epithel auf. Die Glykogenbeladung hat noch zugenommen, die Glykogendepots können große Bezirke der Zellen ausfüllen. Zwischen Glykogenbeladung und Schichtdicke zeichnet sich aber eine bestimmte Beziehung ab: die zweischichtigen Epithelverbände enthalten nur sehr wenig Glykogen. Ähnliche Mengenverhältnisse treffen auch auf die Desmosomen zu. Je vielschichtiger der Epithelverband ist, um so häufiger ist die Zahl der Kontaktpunkte. Es soll betont werden, daß über den vielschichtigen Bezirken noch eine periderm-ähnliche Zelle ausgebreitet ist.

Tag 20:

Epithel-Bindegewebsgrenze:

Am Tag 20 imponieren an der Epithel-Bindegewebsgrenze an den Stellen, die bereits eine Verhornung zeigen (siehe Abschnitt Epithel) zahlreiche Bündel kollagener Fibrillen, die jetzt bereits eine Dicke von etwa 400 Å zeigen. Von der Basalmembran strahlen eine Fülle kleiner Filamente in den mesenchymalen Raum und zu den Hemidesmosomen aus. Der Verlauf der Epithel-Bindegewebsgrenze ist außerordentlich unregelmäßig und zeigt neben kleinen Unebenheiten tiefe Einbuchtungen und

Ausstülpungen. Die morphologischen Verhältnisse im Bereich der Basalmembran haben sich nicht wesentlich geändert.

Epithel:

Das Epithel selbst hat einen deutlichen Differenzierungssprung gemacht. In weiten Bereichen der Zunge ist bereits eine deutliche Keratinisierung eingetreten. Hier finden sich zahlreiche Zellverzahnungen, Desmosomen, Keratohyalin granula, Tonofilamente und echte Hornlamellen. Die Feinstruktur dieses Verhornungsvorganges entspricht völlig den Verhältnissen an der Epidermis, die STEIN (1970) beschrieben hat. Sie sollen deshalb hier nicht in allen Einzelheiten geschildert werden. In anderen Bezirken, z.B. im Bereich des harten Gaumens und über der Zahnleiste, findet sich ebenfalls angedeutet eine Differenzierung zur Verhornung. Einzelne Keratohyalin granula kommen vor, ebenso Tonofilamentbündel, die sich in den oberflächlich abgeplatteten Zellen bereits etwas verdichten. Der Kern kann Zeichen von Pyknose aufweisen. In den übrigen Bereichen findet man kein zweischichtiges Epithel mehr, sondern hier kommen Dicken von 4-7 Schichten vor. Ihre Feinstruktur entspricht den bereits geschilderten Verhältnissen in den früheren Phasen.

Diskussion

In dem von uns berücksichtigten Zeitraum der embryonalen Entwicklung verändert sich die Morphologie des Mundhöhlenepithels eindrucksvoll. Während in den frühen Stadien noch der typisch ektodermale Epithelverband des Embryos überwiegt - ein zweischichtiger Epithelverband mit kubischem Basalepithel und oberflächlichem Periderm - finden sich nach Durchlaufen eines vielschichtigen Stadiums an manchen Stellen bereits Verhornungsvorgänge mit allen dazugehörigen Strukturen. Damit entspricht die Morphologie des Mundhöhlenepithels weitgehend den Verhältnissen im Bereich der späteren Epidermis. Auch hier lassen sich die beschriebenen Entwicklungsstadien - einschichtiges, zweischichtiges, vielschichtiges Epithel, Abstoßung der Peridermschicht und schließlich Verhornung - nachweisen (STEIN, 1970). Allerdings scheint die Entwicklung hier um 12-24 Stunden verschleppt. Die in der Einleitung gestellte Frage nach dem Funktionsbeginn im Bereich der Mundhöhle kann auf der Grundlage dieser Befunde leider nicht eindeutig beantwortet werden. Die endgültige Reife des Epithels, d.h. die vielschichtige Verhornung, ist praktisch kurz vor der Geburt erreicht. Es läßt sich deshalb nur schlecht entscheiden, ob die Reifung vorwiegend durch Belastung oder durch genetische Vorgabe geprägt wird. Die gute Ausprägung der Verhornung scheint aber, wenn überhaupt, nicht allein durch Belastung erklärt werden zu können, da entsprechende Funktionen nur schlecht vorstellbar sind. Ähnliches gilt auch für die Haut (siehe STEIN, 1970). Unabhängig von diesen Unsicherheiten der Deutung kann postuliert werden, daß das Mundhöhlenepithel zu dem Zeitpunkt reif ist, zu dem es funktionell belastet wird, d.h. mit der Geburt.

Auffallend in unseren elektronenmikroskopischen Bildern ist die parallele Reifung des Epithels und des darunterliegenden Bindegewebes. Es kann deshalb angenommen werden, daß Epithel und Mesenchym eine funktionelle Einheit, ein Histion im Sinne LETTERER'S (1959), darstellen. Dafür sprechen auch die gegenseitigen Beeinflussungen und induktiven Prozesse, die sich hier ausgeprägt abspielen (MERCER, 1961; NOACK, 1971; ZIMNY, 1970; BALDUS, 1969).

Die Basalmembran ist von Anfang an in allen Bereichen nachzuweisen. Das frühe Auftreten dieser Verdichtungsschicht im Interzellularraum unterhalb des Epithels kann deshalb nicht mit den bisher besprochenen Differenzierungsvorgängen, z.B. Verhornung, und einer mechanischen Belastung in Zusammenhang gebracht werden. Bei der Entwicklung der Basalmembran spielen sicher andere Faktoren eine Rolle, die sehr viel früher wirksam werden. Nach den elektronenmikroskopischen Untersuchungen von KLÖPPEL (1969), BÄR (1971) und LOW (1964) entsteht die ektodermale Basalmembran außerordentlich schnell. Beim Hühnchen ist sie bereits nach einer Bebrütungsdauer von 48 Stunden nachzuweisen. An der Bildung der Basalmembran beteiligen sich sicher sowohl das Mesenchym als auch das Epithel (BÄR, 1971). Basalmembranumhüllungen zeigen aber nur die Zellen, die sich deutlich in ihrer Differenzierungsrichtung von den Mesenchymzellen unterscheiden: Epithelzellen, Schwann- oder Gliazellen, Endothelzellen sowie Muskelzellen (V. BRUCHHAUSEN und MERKER, 1967). Es kann deshalb angenommen werden, daß sich das ektodermale Epithel trotz Fehlen tiefgreifender morphologischer Unterschiede und Kennzeichen bereits frühzeitig von den Zellen des mittleren Keimblattes und dessen Abkömmlingen unterscheidet. Eine Vorstellung, die auch auf Grund der elektronen-

mikroskopischen Bilder zu akzeptieren ist.

Während also die Basalmembran frühzeitig vorhanden ist und deshalb auf Grund ihrer Morphologie keine sicheren Anhaltspunkte auf den Differenzierungsgrad, mechanische Belastung usw. zuläßt, ist die Menge der kollagenen Fibrillen im subepithelialen Bereich ein gutes Indiz für die Reife der zugehörigen Epithelformationen. Hier stellt sich also eine deutliche Beziehung zwischen Epithel und Mesenchym dar, als eigentliches morphologisches Substrat des besprochenen Histions. Völlig unklar ist noch die auslösende Ursache und der Entstehungsmechanismus dieser gemeinsamen Reifungsvorgänge. Es kann angenommen werden, daß eine Wechselbeziehung zwischen beiden Geweben, vielleicht sogar im Sinne induzierender Vorgänge, besteht. Das elektronenmikroskopische Bild kann zwar keine eindeutigen Aussagen zu diesem Problem machen, die gewonnenen Bilder fördern aber den Eindruck, daß Epithel und Mesenchym tatsächlich die bereits besprochene funktionelle Einheit ("Histon") darstellen.

Ein weiteres morphologisches Phänomen weist ebenfalls auf den höheren Reifungs- und Differenzierungsgrad des Mundhölenepithels an bestimmten Stellen hin, die subepithelial auch einen stärkeren Kollagengehalt aufweisen: Die Unregelmäßigkeit des Verlaufs der Epithel-Bindegewebsgrenze. Am Anfang verläuft diese Grenze auf langen Strecken geradlinig und glatt. Mit zunehmendem Fortschreiten des Embryonalalters wird sie immer unregelmäßiger. Das beruht nicht allein auf den zahlreichen epithelialen Proliferationsprozessen, die in das Epithel hinein vorsichgehen, sondern auch auf Fortsatzbildung und Einstülpungen im Bereich einer einzelnen Zelle. Gleichzeitig mit diesen Umformungen der Epithel-Bindegewebsgrenze vermehren sich die oben

beschriebenen Hemidesmosomen. Die Verdichtungen und Verdickungen der Zellmembran und des angrenzenden Zytoplasmas vermitteln den Kontakt zwischen Epithel und Mesenchym über eine Haftung an der Basalmembran. Die Verzahnungen zwischen Epithel und Mesenchym durch die Unregelmäßigkeiten der basalen Epithelmembran sind ebenfalls als Verankerungsmechanismus zu deuten. An den mechanisch beanspruchten Stellen der Epidermis im reifen Organismus ist diese Verankerungsform durch Ausbildung der sogenannten Wurzelfüßchen am ausgeprägtesten ausgebildet (HORSTMANN, 1957; MERKER, 1964; BRODY, 1959, 1960; ZELICKSON, 1967; HAIM, 1964). Die synchrone Entwicklung und Reifung des Epithels, der Epithel-Bindegewebsgrenze, der Haftmechanismen und des subepithelialen Mesenchyms vermitteln ein gutes Bild von der multifaktoriellen Entstehung des funktionellen Systems "Haut".

Diese morphologisch faßbaren Entwicklungsvorgänge, die sich während der Reifung der Haut abspielen und die bisher bereits auf biochemischen Gebiet erarbeiteten Kenntnisse, lassen den Mechanismus der Epithelhaftung besonders deutlich hervortreten und erkennen. Diese Adhäsion spielt sowohl bei der Haftung der Epithelzellen untereinander als auch bei der Verankerung des Epithelverbandes am Bindegewebe eine Rolle (MERKER, 1964). Es muß zur Erklärung dieser Phänomene davon ausgegangen werden, daß der eigentlichen, elektronenmikroskopisch sichtbaren Zellmembran eine nur schlecht sichtbare Oberflächenschicht ("surface coat") aufsitzt. Sie besteht aus Polysaccharid-Proteinkomplexen (PP) und ragt mit feinen Fäden in den extrazellulären Raum hinein (MERKER, 1964).

Ähnliche Substanzen kommen auch in der Basalmembran vor (V. BRUCHHAUSEN und MERKER, 1967). Es kann deshalb vermutet werden, daß zwischen den PP-Fäden der Oberflächenschicht der Zellmembran und denen der Basalmembran über verschiedenartige Verbindungen (mechanisch, chemisch) eine enge Beziehung hergestellt wird, die eine haftende Funktion ausüben kann. Wird nun die Belastung größer, genügt diese Funktion nicht mehr, und es entwickeln sich zusätzlich Haftmechanismen. Einmal können sich die Substanzen, die über Bindungen eine Haftung Epithel-Basalmembran vermitteln lokal anhäufen. Diese Stellen zeichnen sich dann durch eine besondere Dichte aus. Hier greifen auch die intrazellulären Zugkräfte über Tonofilamente an, die über eine homogene Substanz innen an der Zellmembran verankert sind. Damit ist das Bild eines Hemidesmosomen entstanden (KELLY, 1966; MERKER, 1964). Gleichzeitig verlängert sich aber die Epithel-Bindegewebsgrenze durch Fortsatzbildung und vergrößert so die haftende Oberfläche. Das ist aber nur dann sinnvoll, wenn die Verankerung der Basalmembran am subepithelialen Bindegewebe genügend fest ist. Sowohl die Verankerung der Epithelfortsätze als auch der Basalmembran selbst im subepithelialen Bindegewebe bzw. Mesenchym wird mit großer Wahrscheinlichkeit durch Kollagen vermittelt. Einmal bilden kleine Bündel kollagener Fibrillen ein Maschenwerk ("Textur"), in dessen Maschen die Fortsätze hineinragen und verankert sind. Die Haftung der Basalmembran selbst an der bindegewebigen Seite wird ebenfalls über die bereits besprochenen Polysaccharid-Proteinfäden und Proteoglykan-Makromoleküle vermittelt. Darüberhinaus strahlen aber dünne Kollagenfilamente in die Basalmembran ein. Hier kommt Kollagen nur in wenig aggregierter Form vor, als dünne Filamente mit einer Dicke

von 20-60 Å. Auch im übrigen Interzellularraum des Mesenchyms bzw. des Bindegewebes kommen die üblicherweise bekannten quergestreiften Kollagenfibrillen vor. Das als Polypeptidkette synthetisierte und sezernierte Kollagen aggregiert im extrazellulären Raum in unterschiedlichem Ausmaß zu immer größeren Einheiten. Sowohl in der Basalmembran - hier als einziges filamentäres Strukturelement - als auch im bindegewebigen Interzellularraum kommen also feinfädige Kollagenelemente vor und vermitteln so durch eine Vernetzung zusätzlich die Haftung. (SCHWARZ, 1964; MERKER, 1972; UTESCH, 1972; BÄR, 1971).

Die Verhornung des embryonalen Mundhöhlenepithels entspricht in allen morphologischen Einzelheiten dem Bild an der Haut und ist hier auch diskutiert worden. Dieses Problem soll deshalb hier nicht erörtert werden (Lit. siehe STEIN, 1970; BONNEVILLE, 1968; HAIM, 1964). Als Voraussetzung dieser Vorgänge kann die Synthese bestimmter Enzyme und Strukturproteine - wie bei vielen anderen Differenzierungsprozessen - postuliert werden. Auch hier wird aber wieder eine andere Erfolgsstruktur von Differenzierungsvorgängen sichtbar: die Zellmembran. Ohne eine zusätzliche Ausprägung von besonderen Haftmechanismen (Desmosomen) ist der Aufbau eines vielschichtigen verhornten Epithels nicht möglich und auch wenig sinnvoll.

Zusammenfassung

Bei unseren Untersuchungen betrachteten wir Mundschleimhautproben von 14, 15, 16, 17, 18 und 20 Tage alten Ratten mikroskopisch und elektronenmikroskopisch. Besonderes Augenmerk wurde auf die Entwicklung der Epithel-Bindegewebsgrenze und des Epithels gerichtet.

Bereits am Tag 14 ist die Basalmembran fertig konstruiert. Sie besteht aus einer etwa 200-250 Å breiten Verdichtungszone und verläuft annähernd parallel zur basalen Zellmembran der basalen Zellschicht. Auffallend ist an den folgenden Tagen der Trend einer Zunahme kollagener Strukturen unterhalb der Basalmembran. Am Tag 20 imponieren an der Epithel-Bindegewebsgrenze zahlreiche Bündel kollagener Fibrillen, die bereits eine Dicke von etwa 400 Å zeigen, und der Verlauf der Epithel-Bindegewebsgrenze ist außerordentlich unregelmäßig.

Das Epithel der Mundhöhle entwickelt sich von einem zwei-, zum Teil sogar noch, einschichtigen Zellverband am Tag 14 zu einem mehrschichtigen Epithel mit Peridermüberzug, der sich an den Tagen 18 und 19 abzulösen beginnt.

Am Tag 16 finden wir bereits im Bereich der basalen Epithelzellen Anzeichen einer beginnenden Verhornung in Form von feinen Filamenten. Am Tag 20 ist an manchen Stellen der Mundhöhle, z.B. an der Zunge, eine deutliche Keratinisierung eingetreten. In anderen Bezirken findet sich ebenfalls eine Differenzierung zur Verhornung angedeutet.

Literaturverzeichnis

- BALDUS, A. : Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die frühesten Differenzierungsphasen der Zahnleiste bei der Ratte.
Diss. Med. Fak., FU-Berlin (1969)
- BÄR, T. : Über die Morphogenese der kapillären Basalmembran während der Gefäßentwicklung im Cerebralcortex der Ratte
Diss. Med. Fak., FU-Berlin (1971)
- BIRBECK, M.S.C. : The electron microscopy of the
MERCER, E.H. human hair follicle. Part I.
Introduction and the hair cortex
J. Biophys. Biochem. Cytol.
2, 203 (1957)
- BLUNK, M. : Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Epithel der Gaumenfortsätze von Rattenembryonen (Tag 14-18)
Diss. Med. Fak., FU-Berlin (1970)
- BONNEVILLE, M.A. : Observations on epidermal differentiation in the fetal rat
Amer. J. Anat. 123, 147-164
(1968)
- BRECHLER, R. : Untersuchungen über den Gaumenschluß bei normalen und 6-Aminonikotinamid behandelten Rattenembryonen in vitro
Diss. Med. Fak., FU-Berlin (1972)
- BRODY, I. : The keratinization of epidermal cells of normal guinea pig skin as revealed by electron microscopy
J. Ultrastr. Res. 2, 482-511
(1959)
An ultrastructural study on the role of the keratohyalin granules in the keratinization process
J. Ultrastr. Res. 3, 84-104 (1959)

The ultrastructure of the
tonofibrils in the keratinization
process of normal human epidermis
J. Ultrastr. Res. 4, 264-297
(1960)

- V. BRUCHHAUSEN, F. : Morphologischer und chemischer
MERKER, H.J. Aufbau isolierter Basalmembranen
aus der Nierenrinde der Ratte
Histochemie 8, 90-108 (1967)
- CHARLES, A. : The tonofibrils of the human
SMIDDY, M.B. epidermis
J. Invest. Dermatol. 29, 327
(1957)
- FARQUHAR, M.G. : Cell junctions in amphibian skin
PALADE, G.E. J. Cell. Biol. 26, 263 (1965)
- FASSKE, E. : Über das Deckepithel der mensch-
THEMANN, H. lichen Mundschleimhaut
Zschr. Zellforschung 49, 447-463
(1959)
- GRAY, M. : Electron microscopy of normal
BLANK, H. human skin
RAKE, G. J. Invest. Dermatol. 19, 449
(1952)
- HAIM, G. : Elektronenmikroskopische Unter-
suchungen des normalen Epithels
der menschlichen Mundschleimhaut
Carl Hanser Verlag, München 1964
- HORSTMANN, E. : Die Haut
Möllendorfs Handbuch der mikros-
kopischen Anatomie des Menschen
III/I 1-197 (1957)
- HORSTMANN, E. : Elektronenmikroskopische Studien
KNOOP, A. an der Epidermis. I. Rattenpfote
Zschr. Zellforschung 47, 348-362
(1958)

III

- KELLY, D.E. : Fine structure of desmosomes, hemidesmosomes, and an adepidermal globular layer in developing newt epidermis
J. Cell. Biol. 28, 51 (1966)
- KLIGMAN, A.M. : The Biology of the Stratum Corneum
The Epidermis, Academic Press, New York 1964 Ed. by W. Montagna and W.C. Lobitz, Jr.
- KLÖPPEL, J. : Elektronenmikroskopische Untersuchungen über den Beginn der Basalmembran- und Fibrillenbildung im Interzellularraum früher Hühnerembryonen
Diss. Med. Fak., FU-Berlin (1969)
- LADEN, E.L.
LINDEN, I.
ERICKSON, J.O.
ARMEN, D. : Electron microscopic study of epidermal basal cells and epidermal dermal junction
J. Invest. Dermatol. 21, 37 (1953)
- LANGMAN, J. : Medizinische Embryologie
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1970
- LEIMEISTER, M.L. : Das elektronenmikroskopische Bild der Nerven und Gefäße in den Gaumenfortsätzen und im definitiven Gaumen bei Rattenembryonen (Tag 14-17)
Diss. Med. Fak., FU-Berlin (1970)
- LETTERER, E. : Allgemeine Pathologie
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1959
- LISTGARTEN, M.A. : The Ultrastructure of Human Gingival Epithelium
Amer. J. Anat. 114, 49-69 (1964)
- LOW, F.N. : A boundary membrane concept of ultrastructure applicable to the total organism
III. Europ. Reg. Conf. on electron microscop. Prag B. 115-116 (1964)

- LUZARDO, M.J. : Epithelial junction in the
stratum spinosum of the human
oral mucosa
Parodontologie 23, 177-182 (1969)
- MERCER, E.H. : Keratin and Keratinization
Pergamon Press, Oxford. London
1961
- MERKER, H.J. : Das elektronenmikroskopische Bild
der Ratten vagina unter normalen
und experimentellen Bedingungen
Habilitationsschrift Med. Fak.,
FU-Berlin (1964)
The fine structure of connective
tissue Pflügers Arch., im Druck
(1972)
- MERKER, H.J. : Störungen der Zahnentwicklung bei
NOVAK, L. Rattenembryonen nach Gaben von
6-Aminonicotinamid
Separatum Experientia 26, 1127
(1970)
- NEUNER, B. : Das elektronenmikroskopische Bild
des Mesenchyms der Gaumenfalten
bei Rattenembryonen (Tag 14-17)
Diss. Med. Fak., FU-Berlin (1969)
- NOACK, W. : Die Entwicklung der Vibrissae
bei Rattenembryonen
Verh. Dtsch. Ges. Anatomie, im
Druck (1971)
- SCHWARZ, W. : Fibrillogenese und Bildung der
elastischen Fasern
Arch. Biol. 75, 369-396 (1964)
- SILVERMAN, jr., S. : Ultrastructure Studies of Oral
Mucosa. I. Comparison of Normal
and Hyperkeratotic Human Buccal
Epithelium
J. Dent. Res. 46, 1433-1443 (1967)

- SOGNAES, R.F.
 ALBRIGHT, J.T. : Electron Microscopy of the
 Epithelial Lining of the Human
 Oral Mucosa
 Oral Surg. 11, 662-673 (1958)
- STARCK, D. : Embryologie
 G. Thieme Verlag, Stuttgart 1965
- STEIN, W.H. : Elektronenmikroskopische Unter-
 suchungen über die Entwicklung
 der Epidermis bei Rattenem-
 bryonen
 Diss. Med. Fak., FU-Berlin (1970)
- TRASLER, D.G.
 FRASER, F.C. : Role of the tongue in producing
 cleft palate in mice with
 spontaneous cleft lip
 Dev. Biol. 6, 45-60 (1963)
- UTESCH, C. : Das elektronenmikroskopische Bild
 der Glykosaminoglykan-Makromole-
 küle in einigen Geweben von
 Rattenembryonen, dargestellt mit
 der Rutheniumrot-Methode
 Diss. Med. Fak., FU-Berlin (1972)
- WALKER, B.E. : Spontaneous embryonic movement in
 relation to palate closure
 Teratology 1, 222-223 (A), (1968)
 Correlation of embryonic movement
 with palate closure in mice
 Teratology 2, 191-198 (1969)
- ZELICKSON, A.S. : Ultrastructure of Normal and
 Abnormal Skin
 Lea and Febiger, Philadelphia 1967
- ZIMNY, F. : Die normale Zahnentwicklung bei
 der Ratte des Stammes FW 68 bis
 zur Geburt
 Diss. Med. Fak., FU-Berlin (1970)

Abbildung 1:

Rattenembryo Tag 14. Einschichtiges Epithel (E) aus der primären Mundhöhle. An der Oberfläche einzelne Mikrovilli (Pfeile). An der Basis bereits eine voll ausgebildete Basalmembran (BM). In den interstitiellen Räumen (I) zwischen den lockergepackten Mesenchymzellen (M) noch keine Strukturen.

Vergrößerung 1 : 4200

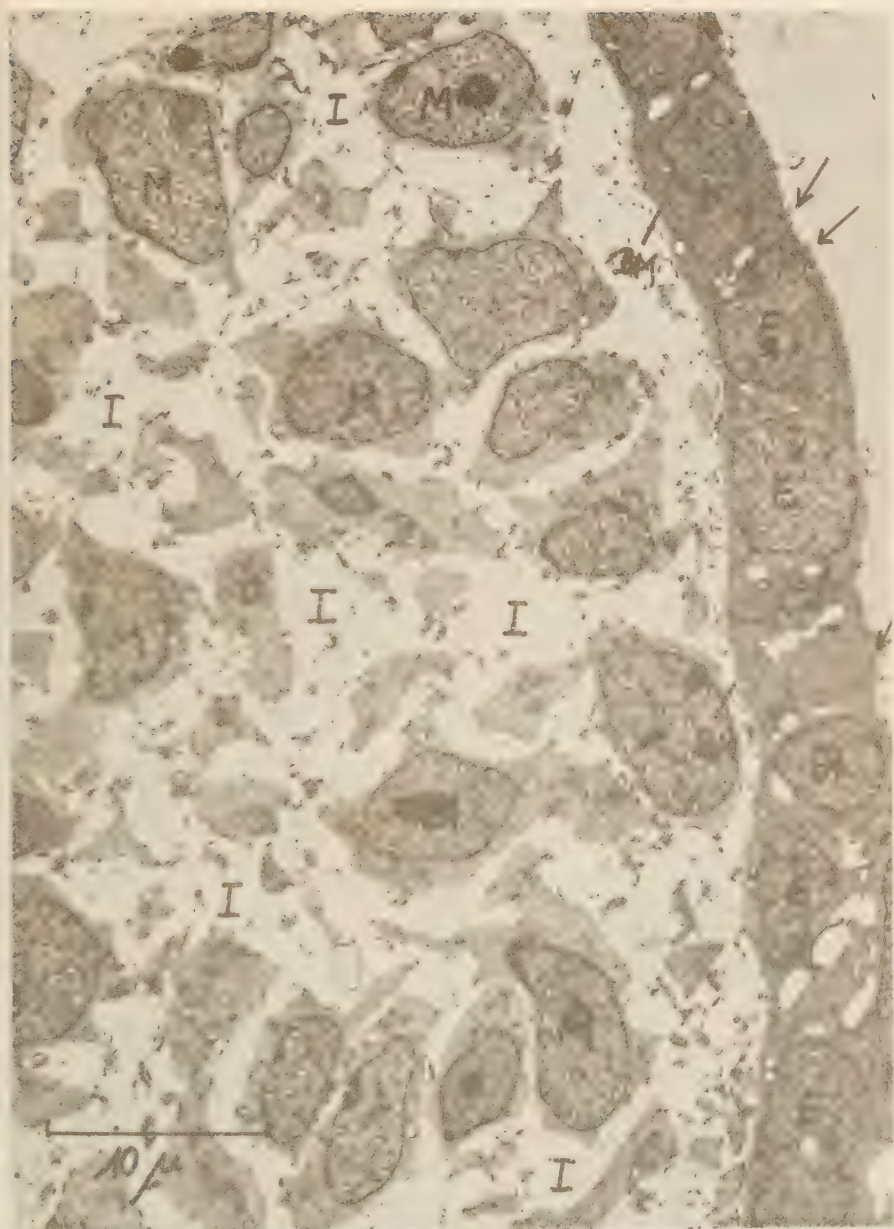


Abbildung 2:

Rattenembryo Tag 15. Zweischichtiges Epithel (E_1) von der lateralen Seite einer Gaumenfalte und ein einschichtiges Epithel (E_2) als Begrenzung der primären Mundhöhle (PM). I = mesenchymales Interstitium. M = Mesenchymzellen.

Vergrößerung 1 : 7000

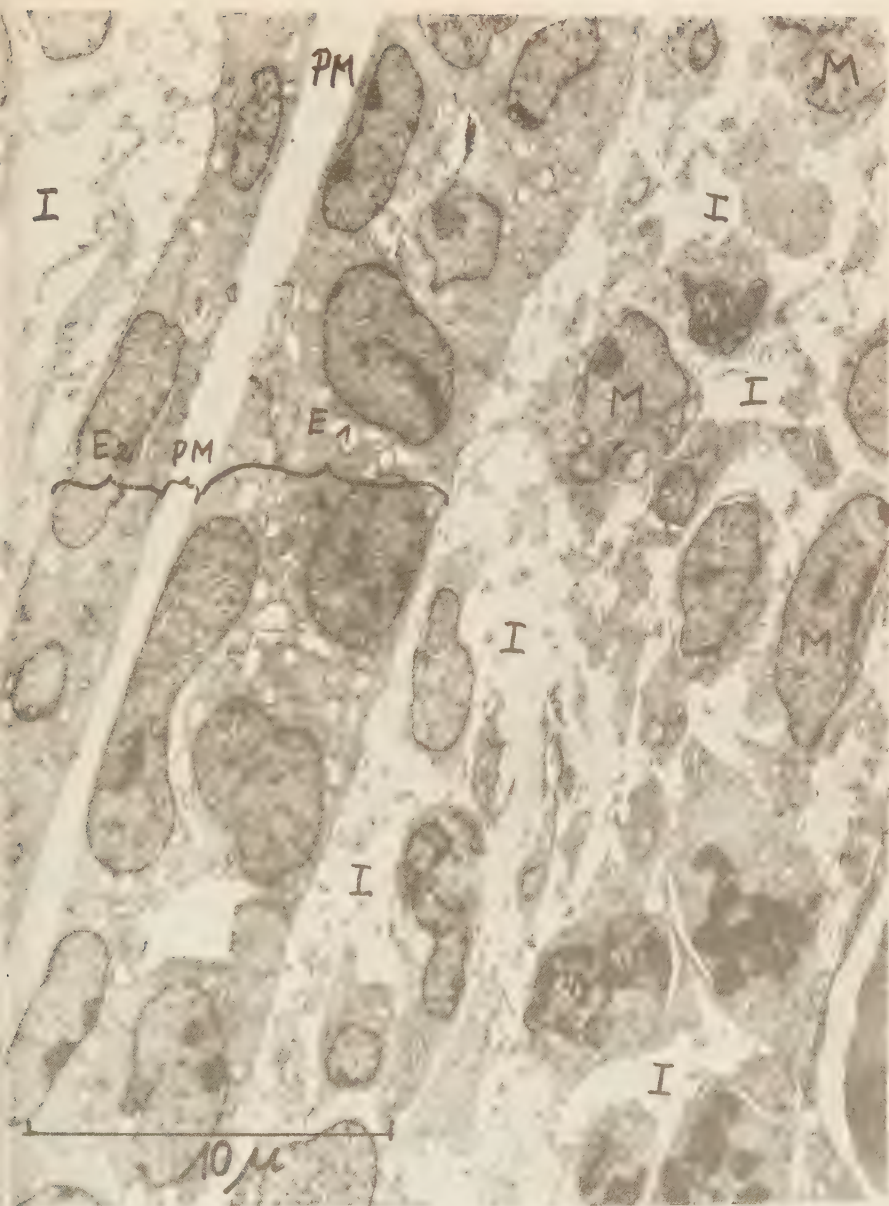


Abbildung 3:

Rattenembryo Tag 15. Typisch zweischichtiges Epithel (E) an dem lateralen Zungenbereich mit gestreckten basalen Epithelzellen (E_1) und einer flachen oberflächlichen Peridermschicht (P). Zahlreiche subepitheliale Fortsätze (F).

I = mesenchymales Interstitium.

M = Mesenchymzellen.

Vergrößerung 1 : 4000



Abbildung 4:

Wie Abbildung 3, jedoch höhere Vergrößerung.

PM = primäre Mundhöhle. P = Periderm.

E = basales kubisches bis zylindrisches Epithel.

X = epitheliale Interzellularräume.

I = mesenchymale Interzellularräume.

BM = Basalmembran. No = Nukleolus.

Go = Golgiapparat. Mi = Mitochondrien.

O = freie Ribosomen. ER = rauhes endoplasmatisches Retikulum.

Vergrößerung 1 : 21000



Abbildung 5:

Rattenembryo Tag 15. Zellkontakte (Pfeile) an der oberflächlichen Schicht des Endothels. O = freie Ribosomen. PM = primäre Mundhöhle. X = epitheliale Interzellularräume.

Vergrößerung 1 : 38000

μ

PM

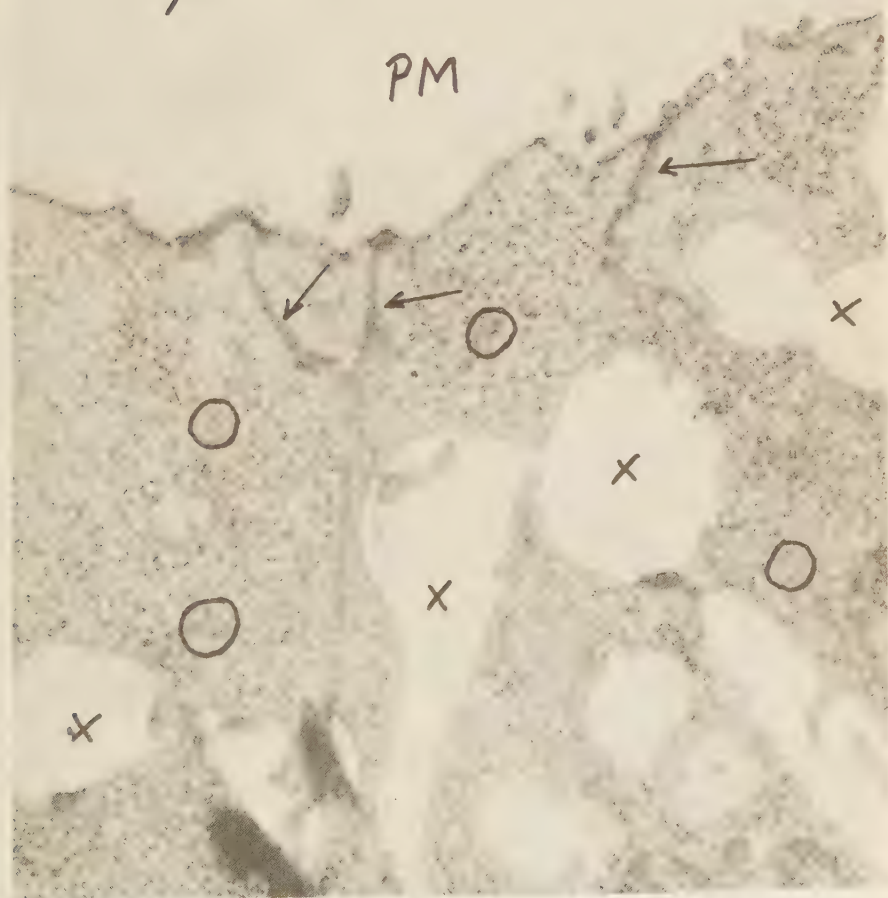


Abbildung 6:

Rattenembryo Tag 15. Beginn der Mehrschichtigkeit im Epithel (E). P = Peridermschicht.

P₁ = Peridermschicht in Mitose. X = epitheliale Interzellularräume. PM = primäre Mundhöhle.

I = mesenchymales Interstitium. M = Mesenchymzellen.

Vergrößerung 1 : 4000

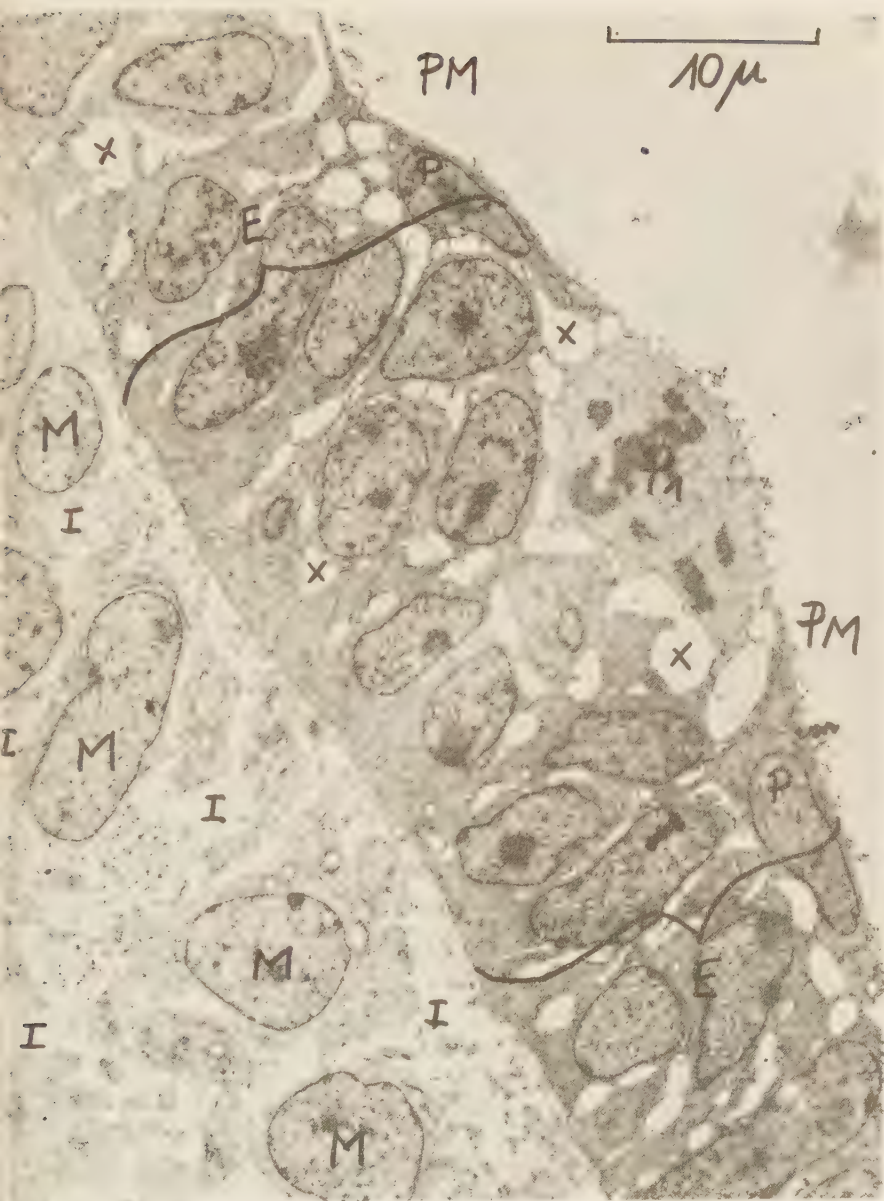


Abbildung 7:

Rattenembryo Tag 16. Seitlicher Zungenbereich.
Dreischichtiges Epithel mit einer kubischen
Basalzellschicht (E_1), einer flachen Zwischen-
schicht (E_2) und einer Peridermschicht (P). Die
Zwischenschicht enthält zahlreiche Glykogendepots
(G). BM = Basalmembran. I = mesenchymales In-
terstitium. X = epitheliales Interstitium.
Vergrößerung 1 : 21000



Abbildung 8:

Rattenembryo Tag 18. Mehrschichtiges Epithel mit zahlreichen Glykogenarealen (G). X = epitheliales Interstitium. I = mesenchymales Interstitium.

N = Nukleus. No = Nukleolus. M = Mundhöhle.

Vergrößerung 1 : 8200

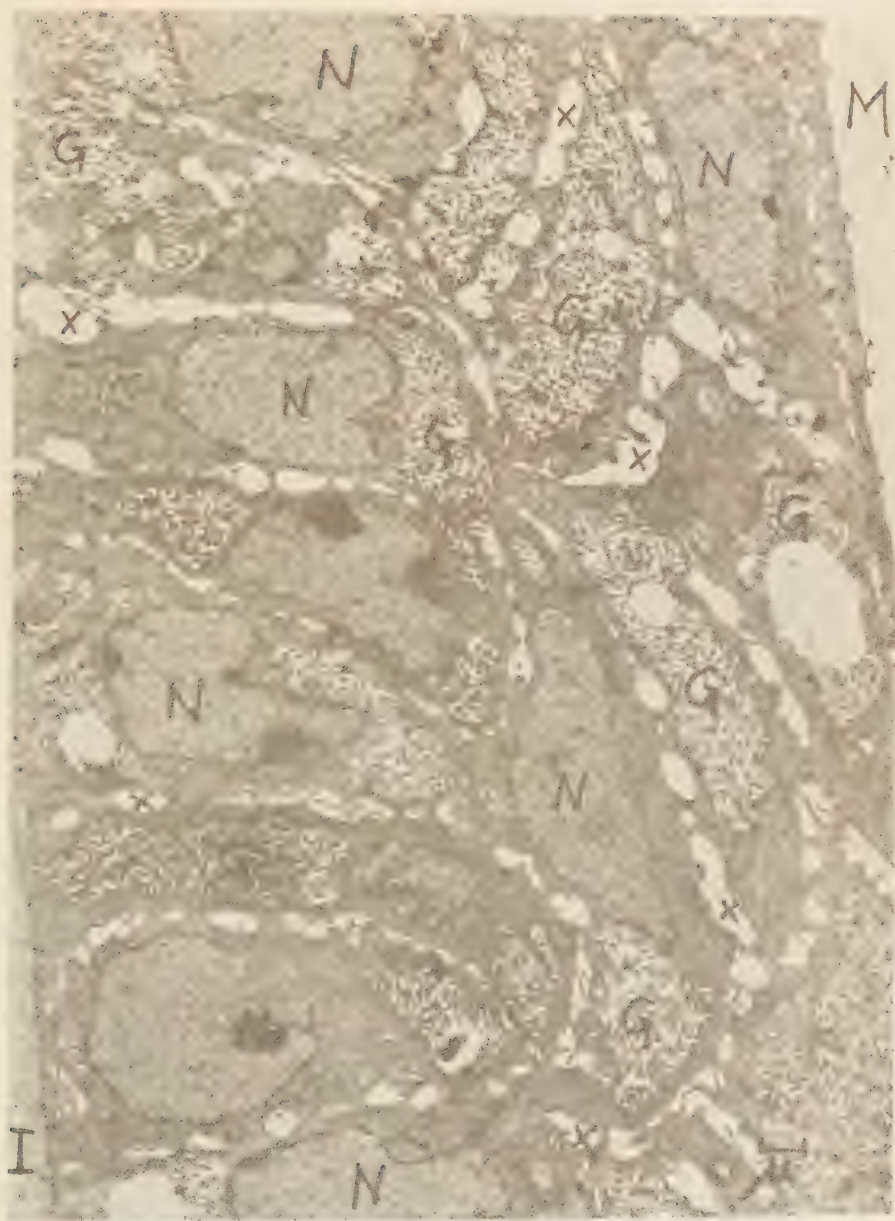


Abbildung 9:

Wie Abbildung 8, jedoch bei höherer Vergrößerung.

N = Nukleus. F = Tonofilamentbündel. Mi =
Mitochondrien. G = Glykogenareale. O = freie
Ribosomen. Typische Desmosomen (Pfeile).

Vergrößerung 1 : 46000

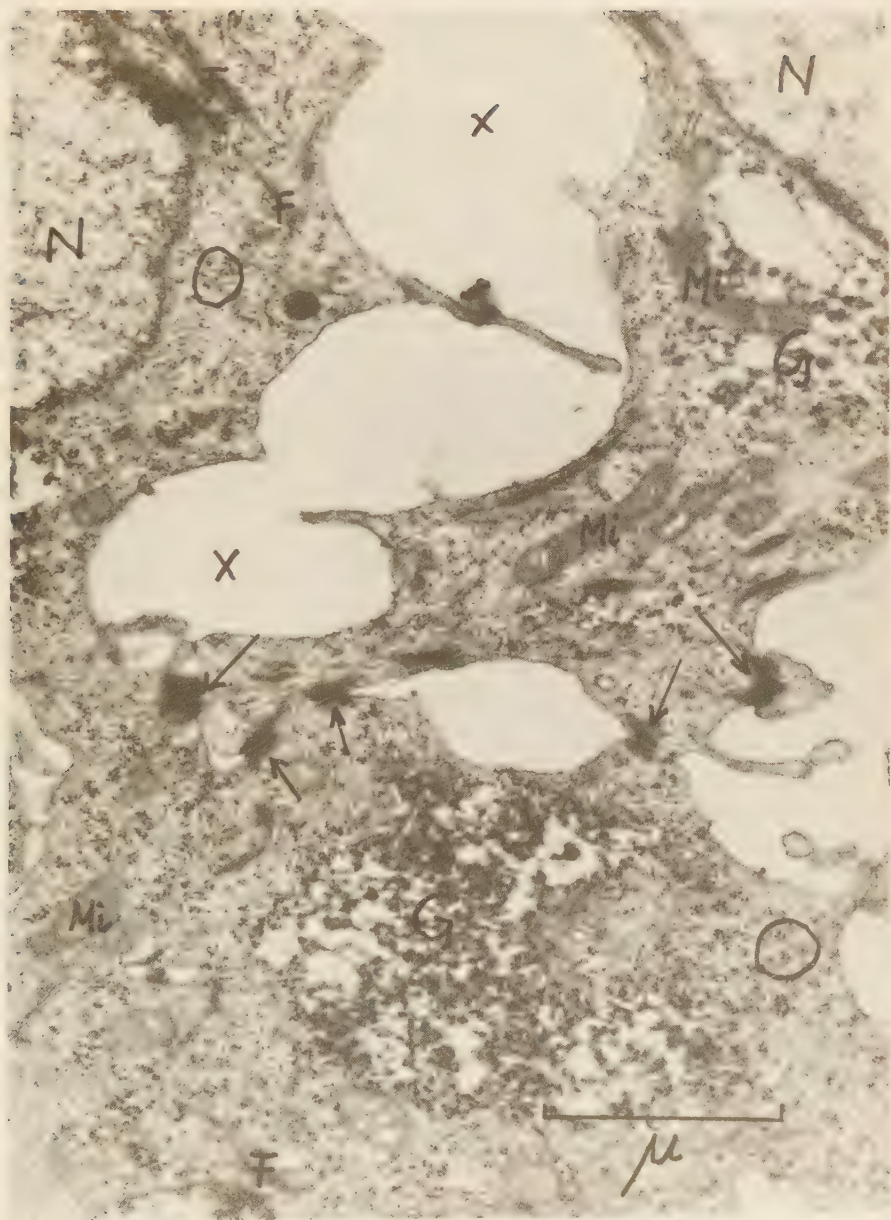


Abbildung 10:

Wie Abbildung 8. Epithelbindegewebsgrenze mit nur einzelnen feinen Kollagenfilamenten (Pfeile) und einer feinfilamentären Basalmembran (BM). Basale Epithelmembran (ZM). F = Fortsätze von Mesenchymzellen. Im Zytoplasma der Epithelzellen Mitochondrien (Mi). Filamente (Fi). Mikrotubuli (Pfeile mit Querstrichen). Rauhes endoplasmatisches Retikulum (ER). Freie Ribosomen (O). Nukleus (N).

Vergrößerung 1 : 77000



Abbildung 11:

Rattenembryo Tag 16. Epithelbindegewebsgrenze mit Basalmembran (BM) und basaler Zellmembran (ZM) im subepithelialen Mesenchym (SM). Zahlreiche Fortsätze von Mesenchymzellen (F) und einzelne unregelmäßig verlaufende Kollagenfilamente (K).

M = Mesenchymzelle. E = Epithelzelle.

Vergrößerung 1 : 28000

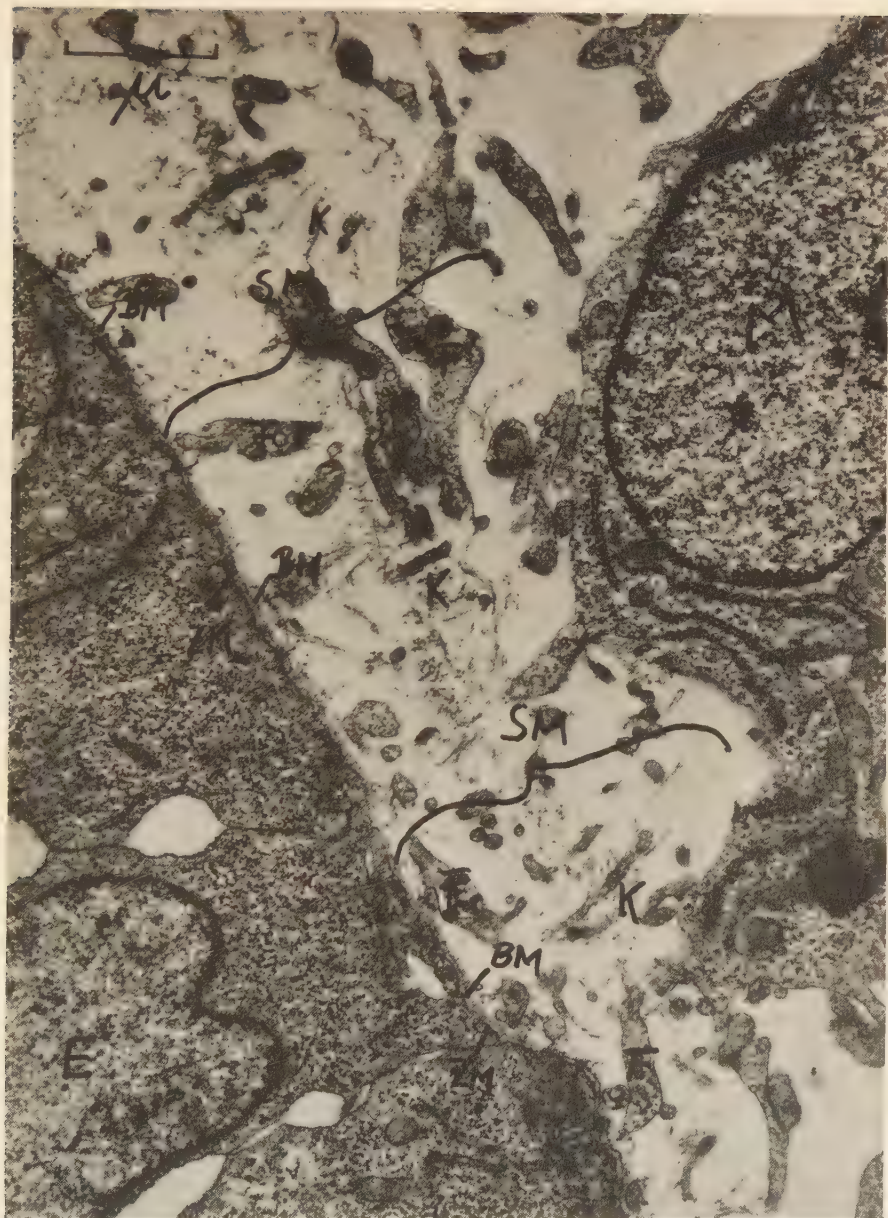


Abbildung 12:

Rattenembryo Tag 18. Epithelbindegewebsgrenze mit Hemidesmosomen (Pfeile), Basalmembran (BM) und einer kollagenreichen subepithelialen Mesenchymzone (SM). In der Epithelzelle ein großes Glykogendepot (G).

Vergrößerung 1 : 46000

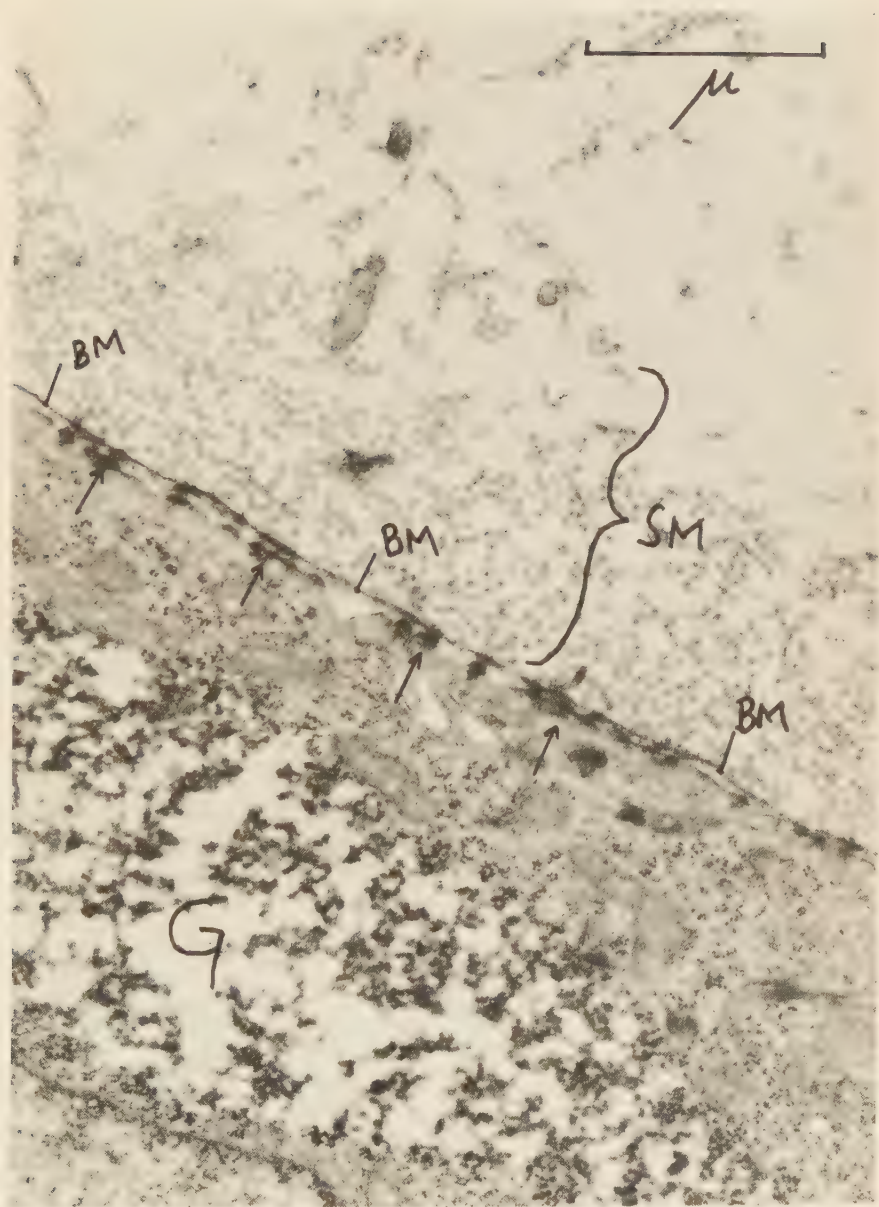


Abbildung 13:

Rattenembryo Tag 20. Oberfläche der Zunge.

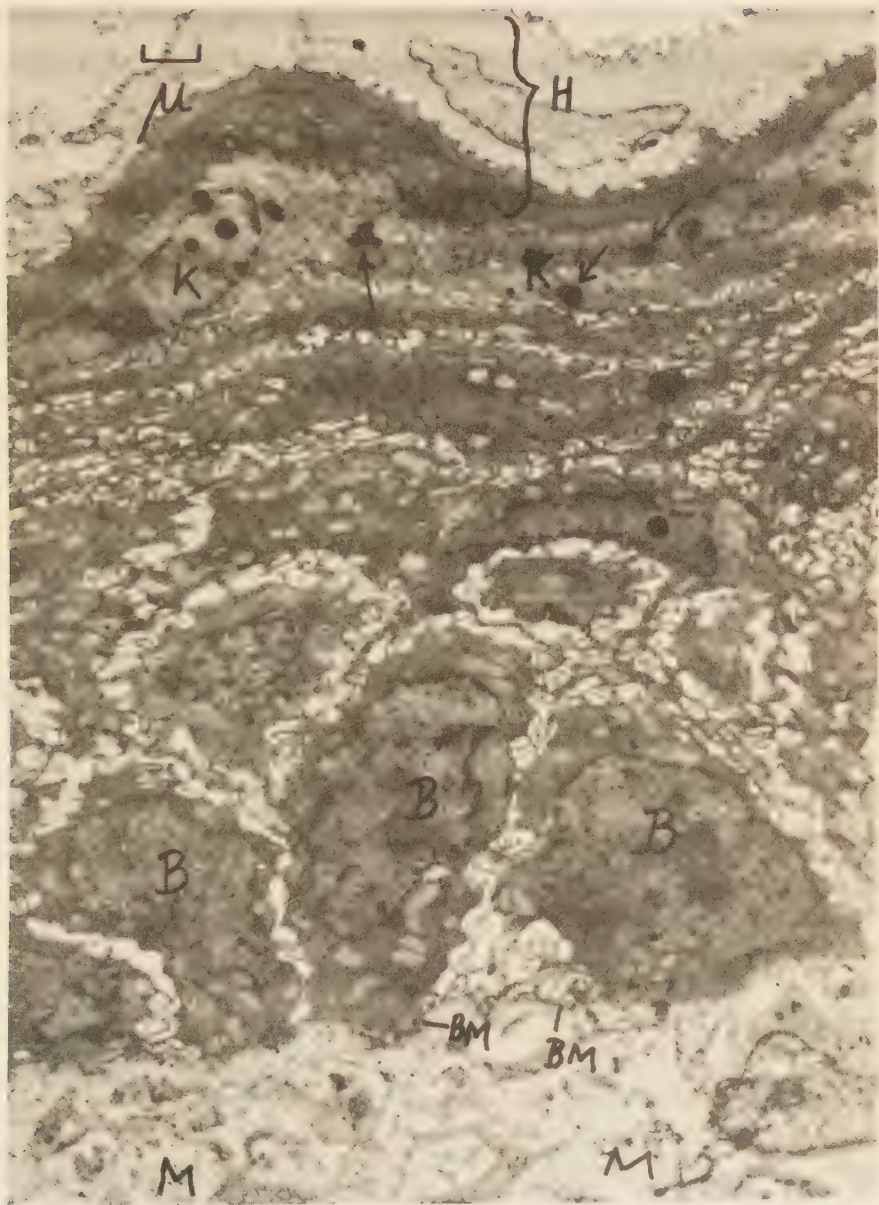
Typisches mehrschichtiges verhorntes Platten-
epithel. Körnerzellschicht (K) mit

Keratohyalingranula (Pfeile). H = Hornlamellen.

B = basale Epithelschicht. BM = Basalmembran.

M = Mesenchym.

Vergrößerung 1 : 10500



Herrn Professor Dr. med. H.J. Merker
danke ich herzlich für die Überlassung
des Themas und die freundliche Hilfe
bei der Durchführung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Als Sohn des Sparkassenangestellten Siegfried Janssen und seiner Ehefrau Irmgard Janssen, geb. Zander, wurde ich am 8. März 1944 in Bestensee, Kreis Teltow, geboren.

Nach dem Besuch der 1. Grundschule in Charlottenburg und der 29. Grundschule in Reinickendorf von 1950 bis 1956 wechselte ich auf die Humboldt-Schule in Tegel über, in der ich im Februar 1963 die Reifeprüfung ablegte.

Am 6. Juni 1963 wurde ich an der Freien Universität Berlin, Fachrichtung Zahnmedizin, immatrikuliert und bestand hier im Herbst 1966 das Physikum und im November 1969 das Staatsexamen.

Am 1. Januar 1970 begann ich als Assistent bei der Zahnärztin Dr. Christel Seelmaecker, bei der ich jetzt noch tätig bin.

